

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Uromitexan cum conservans 100 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mesna 100 mg/ml

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Uromitexan cum conservans 100 mg/ml injektioneste sisältää bentsyylialkoholia 10,4 mg/ml

Uromitexan cum conservans 100 mg/ml injektioneste sisältää noin 59 mg natriumia per 400 mg mesnaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks.kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Virtsatietoksisuuden ehkäisy oksatsafosforiinejä (ifosfamidi, syklofosfamidi) käytettäessä.

Mesnaa annetaan aina ifosfamidihoidon yhteydessä samoin kuin syklofosfamidi-hoidon yhteydessä käytettäessä yli 10 mg/kg (400 mg/m²) annoksia, sekä hoidettaessa riskipotilaita. Riskipotilaiksi katsotaan aiemmin pikkulantion alueelle sädehoitoa saaneet potilaat, joille aiempi ifosfamidi- ja syklofosfamidihoito on aiheuttanut kystiitin, sekä potilaat, joilla on anamneesissa virtsatietukos.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Mesnahoitoa tulee jatkaa niin pitkään kuin oksatsafosforiinihoito jatkuu, ja lisäksi siihen asti kunnes metaboliittien pitoisuus on laskenut ei-toksiselle tasolle. Tämä tapahtuu yleensä 8-12 tunnissa oksatsafosforiinihoidon lopettamisen jälkeen, mutta se voi vaihdella annostelusta riippuen.

Mesna annetaan laskimoinjektiona annoksina, jotka vastaavat 20 % oksatsafosforiiniannoksesta, juuri ennen sen antamista (tunti 0), sekä 20 % neljän tunnin ja 20 % kahdeksan tunnin kuluttua (yhteensä 60 %). Silloin kun ifosfamidia annetaan 5000 mg/m² 24 tunnin infuusiona, mesna annetaan injektiona

kolmitiehanaan kautta samoin annoksin kuin ifosfamidi 24 tunnin aikana. Sen jälkeen annetaan lisäksi 2500 mg/m² 36 tuntiin asti. Mesnan kokonaisannos (7500 mg/m²) jaetaan tasaisesti neljän tunnin välein annettavaksi 0 - 36 tunnin aikana. Silloin kun syklofosfamidia annetaan luuytimensiirtoa edeltävästi, tulee annosta suurentaa ja annosväliä pienentää. Mesna annetaan tällöin 20 % annoksena 0, 1, 3, 6, 9 ja 12 tunnin kuluttua (yhteensä 120 % oksatsafosforiiniannoksesta). Tämä koskee lasten hoitoa hyvin suurilla oksatsafosforiiniannoksilla luuydinsiirtopotilaat mukaan lukien.

Laskimoon annettavat lääkevalmisteet tulee tarkastaa visuaalisesti mahdollisten partikkelien tai värjäytymien varalta ennen antoa.

Luoksia, jotka ovat värjäytyneitä, sameita tai sisältävät näkyviä partikkeleja, ei tule käyttää.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille tioleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille mukaan lukien bentsyylialkoholi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Mesnan käyttöön virtsateiden suojaamisessa liittyviä hypersensitiivisiä reaktioita on raportoitu. Koska anafylaktoidiset reaktiot ovat mahdollisia, on varmistettava, että tarpeellinen ensiapulääkitys on saatavilla.

Näitä ovat:

Ihoreaktiot, joissa oireita kuten paikallinen tai yleistynyt urtikaria tai muut eksanteeman muodot, kutina, polttava tunne, angioedeema ja/tai punoitus.

Lisäksi on raportoitu vakavia tapauksia, joissa on ilmennyt suurirakkulaisia ja haavaisia iho- ja limakalvoreaktioita. Jotkut reaktiot sopivat Stevens-Johnsonin oireyhtymään, toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin tai eryteema exudativum multiformeen.

Muut ilmenneet reaktiot sopivat toistopunoittuman diagnoosiin. Valoihottumaa on myös raportoitu.

Joissain tapauksissa ihoreaktioiden ohella on ilmennyt yksi tai useampi muu oire, kuten:

- kuume
- kardiovaskulaariset oireet, ks. kohta 4.8
- akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan sopivat oireet
- pulmonaariset oireet, ks. kohta 4.8
- pitkittynyt protrombiiniaika (PT) ja partiaalinen tromboplastiiniaika (PTT), disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation (DIC) merkkejä laboratorioarvoissa
- hematologiset poikkeavuudet, ks. kohta 4.8
- kohonnut maksaentsyymi-arvot
- pahoinvointi, oksentelu
- raajakipu, artralgia, myalgia, huonovointisuus
- stomatiitti ja
- konjunktiviitti.

Jotkut reaktiot ovat ilmenneet anafylaksiana.

Kuumetta, johon liittyy esimerkiksi hypotensio ilman iho-oireita, on raportoitu.

Sekä vakavia sekä lievempiä ihoreaktioita on raportoitu kun mesnakuureilla on hoidettu sekä vakavia autoimmuunihäiriöitä että maligniteetteja.

Useimmissa tapauksissa reaktiot ovat ilmenneet ensimmäisen hoitokerran aikana, sen jälkeen tai useiden viikkojen jälkeen altistumisesta mesnalle. Muissa tapauksissa ensimmäinen reaktio havaittiin vasta useita kuukausia altistumisen jälkeen.

Monissa tapauksissa oireet ilmenivät altistumispäivänä ja niihin liittyi taipumus ilmetä lyhyemmällä aikavälillä myöhempien altistumisten jälkeen.

Joillakin potilailla reaktioiden ilmeneminen ja/tai vakavuus vaihteli annetun annoksen mukaan.

Reaktioiden uusiutumista, jossain tapauksissa vakavampina, on raportoitu uudelleen altistumisen yhteydessä. Kaikissa tapauksissa reaktio ei kuitenkaan uusiutunut myöhemmän altistumisen jälkeen.

Joillain potilailla, joilla reaktio on anamneesissa, on esiintynyt viivästyneitä positiivisia tuloksia ihokokeissa. Negatiivinen viivästynyt reaktio ei kuitenkaan poissulje yliherkkyyttä mesnalle. Välittömiä positiivisia reaktioita on esiintynyt potilailla huolimatta aiemmasta altistumisesta mesnalle tai yliherkkyyksireaktioiden historiasta. Ne voivat liittyä testissä käytetyn mesnaluoksen pitoisuuteen.

Lääkkeen määrääjien tulisi

- olla tietoisia tällaisten reaktioiden mahdollisuudesta ja siitä, että reaktiot voivat pahentua uudelleenaltistumisen jälkeen ja voivat joissain tapauksissa olla henkeäuhkaavia,
- olla tietoisia siitä, että yliherkkyyksireaktiot mesnalle voidaan tulkita olevan samankaltaisia sepsiksen kliinisen kuvan kanssa ja autoimmuunihäiriöpotilailla samankaltaisia piilevän taudin pahenemisen kanssa

Tioliyhdisteet:

Mesna on tioliyhdiste, eli sulfhydriili (SH) ryhmän sisältävä orgaaninen yhdiste. Tioliyhdisteiden haittavaikutusprofiileissa on joitain yhtäläisyyksiä, mukaan lukien vakavat ihoreaktiot. Lääkeaineet amifostiini, penisillamiini ja kaptopriili ovat esimerkkejä tioliyhdisteistä.

Ei ole tiedossa onko potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt tioliyhdisteen aiheuttama haittavaikutus, suurempi riski saada jokin reaktio tai samanlainen reaktio toisesta tioliyhdisteestä. Harkittaessa myöhempää hoitoa jollakin toisella tioliyhdisteellä tällaisen potilaan kohdalla, tulee kasvaneen riskin mahdollisuus kuitenkin ottaa huomioon.

Uromitexan cum conservans sisältää 10,4 mg bentsyylialkoholia millilitraa kohti. Vakavien toksisuuksien (mukaan lukien ”gasping syndrome” oireyhtymä) takia tätä liuosta ei tule käyttää vastasyntyneille tai vauvoille eikä alle 3-vuotiaille ja sitä tulisi käyttää varoen vanhemmille lapsille.

Parenteraalinen bentsyylialkoholin anto on myös yhdistetty systeemisiin yliherkkyyksireaktioihin.

Varotoimet

Mesna on kehitetty oksatsafosforiinin aiheuttaman hemorragisen kystiitin riskiä pienentäväksi hoidoksi. Se ei estä eikä lievitä muita oksatsafosforiinihoidossa ilmeneviä muita haittavaikutuksia tai toksisuutta, siksi muuta suojalääkitystä jatketaan tavalliseen tapaan.

Mesna ei ehkäise hemorragista kystiittiä kaikilla potilailla. Potilaita tulee tarkkailla sen mukaisesti.

Aamuvirtsanäyte tulisi tutkia hematurian varalta (mikroskooppinen näyttö punasoluista) joka päivä ennen oksatsafosforiinihoitoa. Jos hematuria ilmenee oksatsafosforiinihoidon aikana annettaessa Uromitexania suositellun annostuksen mukaisesti, riippuen hematurian vakavuudesta, saattaa oksatsafosforiinihoidon lopettaminen olla aiheellista. Riittävää virtsantuloa tulee ylläpitää, kuten oksatsafosforiinihoidon yhteydessä edellytetään.

Natriumsisältö

Mesna injektioneste sisältää noin 59 mg natriumia per 400 mg mesnaa.

Vaikutus laboratoriotesteihin

Mesnahoito voi aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita natriumnitroprussidipohjaisissa virtsatesteissä (mukaan lukien testiliuskat) ketoaineita tutkittaessa. Mesnalle altistumisen jälkeen ketoainevärireaktio on pikemminkin punavioletti kuin violetti ja se on epästabiliimpi.

Mesnahoito voi aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita Tillmannin reagenssiin perustuvassa askorbiinihapon määrityksessä virtsasta.

Mesnahoito voi aiheuttaa negatiivisia reaktioita testiliuskalla tehtävässä virtsan punasolumäärityksessä. Virtsan punasolujen määrittämiseksi tarkasti suositellaan virtsanäytteen mikroskopointia.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa seerumin kreatiniinin fosfokinaasi-arvot olivat matalampia näytteissä, jotka otettiin 24 tuntia mesnan annon jälkeen kuin ennen antoa otetuissa näytteissä. Vaikka saatavilla oleva tieto ei riitä määrittämään syytä tälle, ilmiötä voidaan pitää merkittävänä tiolista (esimerkiksi N-asetyylikysteiniini) riippuvien entsyymien kreatiniini fosfokinaasi-testien häiriötekijänä.

Käyttö iäkkäille

Valittaessa annosta vanhuksille pitää yleisesti noudattaa varovaisuutta ja ottaa huomioon maksan, munuaisten tai sydämen heikentyneen toiminnan sekä samanaikaisten sairauksien ja lääkehoitojen suurempi yleisyys. Oksatsafosforiinin ja mesnan suhteen tulee säilyä samana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mesna ei vaikuta oksatsafosforiinin systeemiseen tehoon. Kliinisissä kokeissa on osoitettu, että mesnan yliannostukset eivät vähentäneet oksatsafosforiinin akuuttia, subakuuttia toksisuutta, leukotoksista aktiivisuutta tai immunosuppressiivista tehoa.

Varfariinin antikoagulanttisen vaikutuksen kasvua on raportoitu joissakin yksittäistapauksissa annettaessa potilaalle sekä ifosfamidi- että mesnahoitoa. Hyytymisarvoja tulisi seurata huolellisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Mesnan käytöstä raskaana olevilla ja imettävillä naisilla ei ole olemassa riittävää tietoa. Lääkärin tulee huolellisesti harkita mahdollisia riskejä ja hyötyä jokaisen potilaan kohdalla ennen mesnan käyttöä.

Jos potilasta hoidetaan oksatsafosforiineilla raskauden tai imetyksen aikana, tulee mesnaa antaa tavalliseen tapaan. Koska mesnaa käytetään suojäläkityksenä sytostaattihoitojen yhteydessä oksatsafosforiineilla hoidettaessa, myös sen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana koskevat samat säännöt kuin tämän tyyppistä sytostaattihoitoa.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vaan vähän tietoja mesnan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa mesnalla ei ole havaittu olevan sikiötoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia. Mahdollinen riski ihmisillä on tuntematon.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö mesna ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida pois sulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko mesnahoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilailla, jotka saavat mesnaa, saattaa esiintyä haittavaikutuksia (mukaan lukien mm. pyörtymistä, pyörrytystä, letargiaa/uneliaisuutta, huimausta ja hämärtynyttä näköä), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Päätös ajokyvystä tai koneiden käyttökyvystä tulee tehdä yksilöllisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Koska mesnaa käytetään samanaikaisesti oksatsafosforiinien tai oksatsafosforiineja sisältävien yhdistelmähoitojen kanssa, on usein vaikea erottaa mesnan aiheuttamat haittavaikutukset samanaikaisesti annettujen sytostaattien aiheuttamista haittavaikutuksista. Seuraavat tiedot perustuvat terveillä vapaaehtoisilla tehtyihin farmakokineettisiin tutkimuksiin, joissa vapaaehtoiset eivät samanaikaisesti käyttäneet muita lääkkeitä.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyyksiheys
Infektiot	Faryngiitti	Yleinen
Veri ja imukudos	Lymfadenopatia Trombosytopenia (yliherkkyys) Pansytopenia Leukopenia Lymfopenia Eosinofilia	Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Hypersensitiiviset reaktiot Anafylaktodiset reaktiot Anafylaksia	Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia Heikentynyt ruokahalu Dehydraation tunne	Yleinen Yleinen Yleinen
Psykkiset häiriöt	Unettomuus	Yleinen

	Painajaiset	Yleinen
Hermosto	Pyöritys Letargia/uneliaisuus Päänsärky Huimaus Parestesia Hyperestesia Pyörtyminen Hypoestesia Tarkkaavuuden häiriöt Kouristukset	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon
Silmät	Konjunktiviitti Valonarkuus Hämärtynyt näkö Periorbitaalinen edeema	Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon
Sydän	Sydämentykytyskohtaus ST segmentin nousu Takykardia Epänormaali elektrokardiogrammi (EKG)	Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Verisuonisto	Punastuminen Punoitus Verenkiertohäiriöt Hypotensio Hypertensio	Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä Nenän tukkoisuus Pleurakipu Kuiva suu Bronkospasmit Dyspnea Kurkunpään vaivat Epitaksis Takypnea Hengitysvaikeudet Hypoksia Vähentynyt happisaturaatio Hemoptyyssi	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu/koliikki Pahoinvointi Ripuli Limakalvoärsytys ¹ Ilmavaivat Oksentelu Polttava kipu (substernaalinen/epigastrium kipu) Ummetus Ienverenvuoto Stomatiitti Paha maku suussa	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon

Maksa ja sappi	Kohonneet transaminaasiarvot Hepatiitti Kohonnut gammaglutamyylitransferaasi Kohonnut veren alkalinen fosfataasi	Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma ² Kutina Hyperhidroosi Rakkulat Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä Nokkosihottuman kaltainen ödeema Monimuotoinen punavihoittuma Lääkeaineihottuma* Haavaumat ja/tai vesikkelot/ rakkulanmuodostus** Angioödeema Toistopunoittuma Valoihottuma Urtikaria Polttava tunne Eryteema	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Artralgia Selkäkipu Myalgia Raajakipu Kipu leuassa	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Yleinen Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiopaikan reaktiot Kutina Ihottuma Kipu Punoitus Urtikaria Turvotus Kuume Influenssan kaltainen sairaus Jäykkyys Heikkous Rintakipu Huonovointisuus Limakalvon reaktiot Energian puute Uupumus Kasvojen turvotus	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon

	Periferaalinen edeema Astenia Infuusiokohdan reaktiot***	Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Tutkimukset	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio Pitkittynyt protrombiiniaika Pitkittynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika	Tuntematon Tuntematon Tuntematon

¹ oraalinen, rektaalinen

² Mukaan lukien ei-kutiava, kutiava, eryteema/erytematoottinen, eksemaattinen, papulaarinen ja/tai makuularinen ihottuma

* yhdessä eosinofilian ja systeemisten oireiden kanssa

** mukokutaaninen, mukoosinen, oraalinen, vulvovaginaalinen, anorektaalinen

*** tromboflebiitti, ärsytys

- Ilmenemisaika

Kuudessa terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa haittavaikutukset esiintyivät joillakin tutkimushenkilöillä ensimmäisen mesna-altistumisen jälkeen ja joillakin toisen tai kolmannen altistumisen jälkeen. Yleensä tutkimushenkilöllä esiintyvät oireet kehittyivät useiden tuntien aikana.

- Kokemukset uudelleenaltistamisesta

Joillakin tutkimushenkilöillä ei esiintynyt reaktioita ensimmäisen reaktion jälkeen kun taas joillakin esiintyi reaktioiden pahentumista uudelleen altistamisen jälkeen.

- Infuusiokohdan reaktiot

Joillakin tutkimushenkilöillä, joilla esiintyi paikallisia infuusiokohdan ihoreaktioita, myöhempi altistuminen aiheutti ihoreaktioita muilla alueilla.

- Iho- ja limakalvoreaktiot

Iho- ja limakalvoreaktioita on raportoitu esiintyneen sekä mesnan laskimoon että oraalisen annon jälkeen. Näitä reaktioita olivat ihottumat, kutina, punoitus, limakalvoärsytys, pleurakipu ja konjunktiviitti. Noin neljännellä tutkimushenkilöistä, joilla esiintyi haittavaikutuksia, esiintyi iho- ja limakalvoreaktioita muiden haittavaikutusten, kuten dyspnea, kuume, päänsärky, maha-suolikanavan oireet, uneliaisuus, huonovointisuus, myalgia ja influenssankaltaiset oireet, yhteydessä.

- Maha-suolikanavan reaktiot

Terveillä tutkimushenkilöillä raportoituja maha-suolikanavan reaktioita olivat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu/koliikki, epigastriumien kipu/polttava tunne, ummetus ja ilmavaivat. Oireita raportoitiin mesnan laskimoon annon ja oraalisen annon jälkeen.

- Vaikutus lymfosyytteihin *in vivo*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa mesnan kerta-annokset olivat usein yhteydessä nopeaan (24 tunnin kuluessa) ja joissain tapauksissa merkittävään alenemiseen lymfosyyttien määrässä, mikä tavallisesti korjaantui yhden viikon kuluessa annosta. Tiedot tutkimuksista, joissa annos on toistettu useiden päivien aikana, ovat riittämättömiä luonnehtimaan lymfosyyttien määrän muutoksien ajankohtaa kyseisissä olosuhteissa.

- Vaikutus seerumin fosforiin *in vivo*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa mesnan kerta-anto tai anto useiden päivien aikana oli joissain tapauksissa yhteydessä kohtalaiseen, ohimenevään seerumin fosforipitoisuuden kasvuun.

Nämä ilmiöt tulisi huomioida laboratoriotuloksia tulkittaessa.

Kliinisiin kokeisiin osallistui myös yli 65-vuotiaita potilaita eikä mitään tälle ryhmälle erityisiä haittavaikutuksia raportoitu.

Yksittäisiä, osittain elimiin liittyviä hypersensitiivisiä reaktioita on raportoitu, esim. alentunutta verihiutaleiden määrää (trombosytopeniaa), iho- ja limakalvoreaktioita, jotka vaihtelevat laajuudeltaan ja vakavuudeltaan (ihottuma, kutina, punoitus, rakkulat, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), paikallista kudosturvotusta (urtikarielli ödeema) sekä konjunktiviittiä. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu hypotensiota, johon on liittynyt verenkiertohäiriöitä sekä kohonnutta pulssia yli 100/min (takykardia), sekä vakavasta akuutista hypersensitiivisyysreaktiosta (anafylaktoidisesta reaktiosta) johtuvaa nopeutunutta hengitystä (takypnea), hypertensiota, ST-segmentin nousua, myalgiaa sekä ohimenevää nousua tietyissä maksantoimintakokeissa (esim. transaminaasit).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty – haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Tahattomat yliannostukset ja havainnot terveillä vapaaehtoisilla tehdystä suuriannoksisesta siedettävyydestä osoittivat, että aikuisilla noin 4 – 7g:n mesnan kerta-annokset voivat aiheuttaa oireita kuten pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua/koliikkia, ripulia, päänsärkyä, heikkoutta, raaja- ja nivelkipua, ihottumaa, punoitusta, hypotensiota, bradykardiaa, takykardiaa, parestesiaa, kuumetta ja bronkospasmeja.

Pahoinvointia, oksentelua ja ripulia on esiintynyt merkittävästi enemmän oksatsafosfariinia saavilla potilailla, jotka saavat mesnaa laskimoon yli 80 mg/kg:n vuorokausiannoksella verrattuna potilaisiin, jotka saavat matalampia mesna-annoksia tai pelkästään nesteytyshoitoa.

Spesifistä antidioottia ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaattihoidon haittoja vähentävät lääkkeet, ATC-koodi V03AF01.

Mesna ehkäisee oksatsafosforiinien (ifosfamidi, syklofosfamidi) aiheuttamaa virtsatietoksisuutta. Vaikutusmekanismi perustuu siihen, että valmiste sitoutuu akroleiiniin ja muodostaa ei-toksisen yhdisteen. Valmiste myötävaikuttaa myös 4-hydroksimetaboliittien hajoamisen hidastumiseen, jolloin akroleiinin muodostus virtsassa vähenee. Seerumissa mesna metaboloituu nopeasti dimesnaksi, glomerulaarisuodatuksen jälkeen dimesna muuttuu suurelta osin vapaaksi tioliksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Mesnan biologinen puoliintumisaika on noin 17 minuuttia, mutta eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on runsas tunti. Käytännöllisesti katsoen valmiste eliminoituu lähes täysin munuaisten kautta. Virtsarakko on ratkaiseva hyötyosuudelle. Laskimoannon jälkeen hyötyosuus on 50 % virtsarakkoon annon jälkeisestä hyötyosuudesta. Käytännöllisesti katsoen koko annos on poistunut kahdeksan tunnin kuluttua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei turvamääräyksiin liittyviä prekliinisiä tietoja valmisteyhteenvedossa jo esitettyjen tietojen lisäksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

1 ml injektionestettä, injektiopullo: natriumedetaatti 0,25 mg, bentsyylialkoholi 10,4 mg (säilytysaine), natriumhydroksidi ad pH 7,5, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mesna on *in vitro* yhteenopimaton sisplatiinin, karboplatiinin ja typpisinappikaasun kanssa.

Mesnaa ei saa sekoittaa samaan infuusionesteeseen sisplatiinin/karboplatiinin kanssa, koska seos voi värjäytyä keltaiseksi. Valmisteita voidaan kuitenkin käyttää samaan aikaan edellyttäen että ne annetaan eri kohtiin eri aikaan.

Bentsyylialkoholia sisältävä mesna voi heikentää syklofosfamidin ja ifosfamidin stabiiliutta.

Mesnan sekoittaminen epirubisiiniin voi johtaa epirubisiinin inaktivaatioon ja sekoittamista tulisi välttää.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Avatun Uromitexan cum conservans-valmisteen kesto on enintään 8 vrk.

Käyttövalmiiksi liuotettu valmiste säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 24 tuntia 25°C:ssa. Mikrobiologisista syistä käyttövalmis liuos tulisi käyttää välittömästi. Mikäli käyttövalmista liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän omalla vastuulla. Kuitenkaan 24 tunnin säilytysaikaa 25 °C:ssa ei tule ylittää.

6.4 Säilytys

Säilytettävä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Injektionpullo (lasi) 10 ml ja 50 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Uromitexan cum conservans voidaan sekoittaa samaan infuusionesteeseen ifosfamidin kanssa.

Injektionpullon sisältö liuotetaan 25 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, ja tämä lisätään infuusionesteeseen. Sopiva infuusioneste on natriumkloridi- tai glukoosiliuos tai Ringerin laktaatti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15581

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.02.2001/4.9.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.1.2016